Takayasu 动脉炎妊娠期临床管理的研究进展

刘颖宏，杨晓娟

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0665

（重庆市第四人民医院/重庆市急救医疗中心）

*通讯作者：杨晓娟，风湿免疫科副主任，副主任医师，Email: yangxiaojuanhx@sina.com

【摘要】 Takayasu 动脉炎是一种慢性肉芽肿性血管炎，主要累及主动脉及其主要分支，引起血管狭窄、闭塞和动脉瘤形成，对育龄期妇女有着重要影响。大多数研究表明 Takayasu 动脉炎在患者怀孕期间病情较为稳定，但其仍有可能会导致胎母并发症，如母体高血压、先兆子痫、早产及胎儿宫内生长受限等等。为了降低 Takayasu 动脉炎对孕产妇和胎儿的不利影响，在围妊娠期内控制疾病活动是非常有意义的。本文就 Takayasu 动脉炎妊娠期临床管理的相关研究进行综述，为临床提供一定的指导参考。

【关键词】 Takayasu 动脉炎；妊娠；临床管理

Research progress of pregnancy outcome in patients with Takayasu's arteritis

LIU Yinghong, YANG Xiaojuan

The Fourth People's Hospital of Chongqing; Chongqing Emergency Medical Center

*Corresponding author: YANG Xiaojuan Email: yangxiaojuanhx@sina.com

【Abstract】 Takayasu arteritis is a chronic granulomatous vasculitis that primarily affects the aorta and its major branches, resulting in vascular stenosis, occlusion, and aneurysm development. It has a particularly negative effect on women of reproductive age. Although most studies suggest that Takayasu arteritis is stable throughout pregnancy, it may still cause maternal difficulties such as hypertension, preeclampsia, premature birth, and fetal growth limitation. Controlling disease activity during peri-pregnancy is critical for reducing the negative consequences of Takayasu arteritis on pregnant women and babies. This article summarizes relevant research on the clinical treatment of Takayasu arteritis during pregnancy to give practical guidelines.

【Keywords】 Takayasu arteritis; Pregnancy; Clinical management

Takayasu 动脉炎是一种病因不明的大血管血管炎，其主要累及主动脉及其分支，多见于 40 岁以下的年轻女性[1]。Takayasu 动脉炎会导致血管壁炎症，发生纤维化、狭窄及血栓，导致血管壁完整性丧失和动脉瘤形成[2]。临床实践中，患有 Takayasu 动脉炎的育龄期妇女往往担心疾病会对生育能力及胎儿产生不利影响[3]。研究报道，怀孕虽不会加重 Takayasu 动脉炎的疾病进展，但 Takayasu 动脉炎育龄期妇女的不良妊娠结局的风险增加，如，母体高血压、早产及胎儿宫内生长受限等[4]。法国的一项研究显示，在妊娠期间，Takayasu 动脉炎孕妇并发症的风险增加了 13 倍[5]。目前来说，风湿病学家、产科医生及其他相关临床医生对于 Takayasu 动脉炎妇女妊娠期的最佳临床管理尚未建立统一的共识。因此，本文就 Takayasu 动脉炎对育龄期妇女的不孕不育的风险、妊娠、胎儿结局及相关临床治疗措施作一综述。

1. Takayasu 动脉炎对生殖系统的影响

Takayasu 动脉炎会影响女性生殖器官，导致系统性血管炎性不孕症，其潜在机制包括：生殖系统血管炎症（结节性多动脉炎和坏死性中小型血管炎）与胎盘组织自身抗体的形成[6]。在一项意大利队列研究中，Takayasu 动脉炎患者怀孕率从发病前的 8.2%下降到发病后的 2.8%[7]。但也有研究表明，Takayasu 动脉炎可能不是导致不孕症的一个主要原因[8]。事实上，Takayasu 动脉炎妇女患者会考虑其他因素，如自愿推迟怀孕或担心存在产妇/胎儿并发症等等。总的来说，Takayasu 动脉炎患者可能会受到疾病因素导致不孕症，

但同时也会担心并发症带来的不利因素从而选择流产。因此，临床实践中有必要与 Takayasu 动脉炎患者讨论生育计划，大动脉炎患者在妊娠前应进行产科咨询，评估包括大动脉炎是否处于活动期、合并症以及患者的一般情况，因为治疗 Takayasu 动脉炎的药物大多有致畸作用，临床医生应将可能致畸的药物更换为在怀孕期间被认为安全的药物，指导妊娠期用药，确保受孕前的疾病稳定性，并由产科、风湿免疫科医师定期监测、评估患者病情。尽量在产前全面优化患者全身情况。以确保良好的结果。理想情况下，应在 Takayasu 动脉炎疾病持续缓解时计划怀孕[9, 10]。

2. Takayasu 动脉炎与妊娠的相互作用

女性正常妊娠时，循环血容量增加和心脏负荷增加，但可能会导致 Takayasu 动脉炎血管病变恶化，如血管损伤、中风及心肌梗死的风险增加[11]。Takayasu 动脉炎患者在妊娠期间最常观察到的母体并发症是高血压疾病，总发病率约为 54%，期间极有可能发生主动脉瘤和脑出血，危及产妇性命。据报道，高血压疾病与早产、低出生体重和孕产妇死亡率/发病率有关[12]。因此在怀孕期间密切监测血压和适当的治疗是极其有必要的。一项研究在所有接受过子痫前期预防咨询的患者中开始使用低剂量水杨酸和低剂量低分子肝素，对怀孕期间血压升高的患者进行了 α 甲基多巴药物治疗，妊娠结局相对较好[13]。妊娠期血量增加导致心脏负荷增加，可能导致主动脉反流恶化、充血性心力衰竭、肾功能不全、产前出血、肺栓塞和缺血性心脏病等并发症[3, 4]。一旦发生心脑血管事件，对 Takayasu 动脉炎孕妇可能是致命的，Takayasu 动脉炎致死人数占孕妇孕期死亡总数的 5%-19%[14-15]。Takayasu 动脉炎患者抗磷脂抗体持续阳性/并发抗磷脂综合征，可能会影响妊娠结局[16]。

值得注意的是，妊娠晚期高血压、腹部和肾脏受累，妊娠早期疾病活动，以及延迟就医被描述为不良预后的预测因素结果。使用以下方法评估疾病活动，包括 4 个组成部分：系统性特征（无确定的其他原因）；红细胞沉降率升高或 C 反应蛋白水平；血管缺血的特点或炎症（如肢体跛行、减弱或无脉搏、杂音、大血管疼痛或血液不对称压力）;和影像学研究中出现新的血管病变，疾病活动期产科并发症更常见，产生不良妊娠结局[17]。Takayasu 动脉炎妊娠期间免疫学谱尚无明确研究，未来需要更深入地了解 Takayasu 动脉炎对妊娠期免疫系统的影响，进而指导 Takayasu 动脉炎妊娠患者的临床诊疗。

3. Takayasu 动脉炎对胎儿的影响

对于 Takayasu 动脉炎患者来说，在受孕前控制疾病活动是最重要的。研究表明，Takayasu 动脉炎疾病活动性与不良产科结局呈现显著性相关（OR 28.7, 95 % CI 7.89-104.7）[18]。Gupta 等人研究发现，Takayasu 动脉炎可能导致患者流产（OR 3.6，$P < 0.0001$）[19]。由于 Takayasu 动脉炎的活动性会导致胎盘中发生炎症，进一步引起合体滋养细胞、血管内滋养细胞、螺旋静脉内皮细胞及蜕膜的浅表/腺上皮细胞受损，导致受精卵着床受损和胎儿灌注紊乱[3, 4]。孕期 Takayasu 动脉炎疾病活跃，导致母体高血压，是决定胎儿不良结局的另一个重要因素。当涉及两条或更多血管病变的 Takayasu 动脉炎患者在妊娠期间的并发症发生率也较高[20-21]。患有活动性疾病的女性在妊娠期间伴随并发症的可能性要高出三倍，尤其是在妊娠中晚期[22]。

4. 妊娠期 Takayasu 动脉炎的临床管理

由于 Takayasu 动脉炎女性患者可能会出现严重的血管炎，如果在 Takayasu 动脉炎诊断未知的情况下怀孕，该疾病的治疗可以对妊娠结果产生影响。有效地控制疾病活动会对患者产生有利的结果，但药物引起的不良反应也不容忽视。

4.1 孕前管理

对于 Takayasu 动脉炎女性患者来说，怀孕前咨询和现有并发症的风险评估至关重要，是实现良好妊娠结局的首要步骤之一。Takayasu 动脉炎可引起血管狭窄，导致器官损伤。妊娠时血管炎病情的缓解是成功妊娠的重要决定因素，但考虑到有限的临床证据，对于 Takayasu 动脉炎患者中严重狭窄的动脉病变（肾动脉、腹主动脉和颈动脉）进行血管干预可能是合理的[23]。根据英国风湿病学会和美国风湿病学会的指南，怀孕前应将免疫抑制剂改为对妊娠影响较小的药物。孕前和产前阶段的管理应以多学科的方式进行[24, 25]。严重的主动脉瓣疾病、主动脉瘤、慢性肾病、严重肺动脉高压和充血性心力衰竭是产妇发病率和死亡率的危险因素[3, 4,]。因此，应劝阻上述并发症的患者怀孕，如果意外怀孕，需考虑终止妊娠。

4.2 产前管理

Takayasu 动脉炎患者进行产前评估应包括详细的病史和临床检查，如四肢血压、脉搏记录及症状和体征改变，每 3-4 周检查 1 次，直到 28 周，然后 1 个月检查 2 次，直到怀孕 37 周[10]。另外，应每 4 周通过

连续生长扫描和胎儿多普勒进行胎儿生长监测[26]。妊娠期 Takayasu 动脉炎的诊断和监测是一项挑战，考虑到造影剂和辐射对胎儿的影响，妊娠期不建议进行血管造影[27]。彩色多普勒超声检查是评估血管炎的一种有用的非侵入性手段，可以探索主动脉及其主要分支（颈动脉、锁骨下动脉或肾动脉）的狭窄或闭塞主动脉病变[10]。研究表现，Takayasu 动脉炎患者出现肾动脉狭窄时，更容易发生不良产科事件，进行肾动脉干预可能会带来胎儿的获益[28]。控制血压至关重要，盐酸拉贝洛尔、盐酸肼苯哒嗪和甲基多巴可以安全地用于妊娠[3, 4]。即使经过了积极的药物治疗，但当患者高血压不受控制时，可能需要终止妊娠。妊娠患者可使用的免疫抑制剂，如类固醇、硫唑嘌呤或环孢霉素，用于继续控制疾病活动。如果患者使用环孢霉素，必须定期监测血压，同时需排除上肢动脉闭塞等情况。指南报道称，在妊娠期间肿瘤坏死因子抑制剂可以用于控制疾病活动[25]。病例报告称，IL-6 阻断剂（托珠单抗）成功治疗妊娠期的活动性疾病[29]。据证实，在 3 例常规治疗失败的妊娠患者中应用赛妥珠单抗，临床缓解有效[30]。

4.3 围产期管理

Takayasu 动脉炎患者在分娩第一和第二产程血压值的增量远高于正常对照组。虽然，专家共识建议该类患者可足月阴道分娩，但 Takayasu 动脉炎孕妇在第二产程阶段血压显著升高[31]，可能会发生脑出血，或主动脉弓受累时发生血管撕裂严重并发症。因此，分娩过程中应用硬膜外镇痛可以预防患者第二分娩阶段血压的广泛波动[32]。如果采用全身麻醉，则必须避免插管时颈部的高伸张力，可能会潜在地损害颈动脉受累者的脑血流[33]。此外，还应避免使用麦角新碱，其会导致患者呼吸困难或发绀的发生率升高。相反，注射催产素可以预防产后出血。临床报道，13 例 Takayasu 动脉炎孕妇因严重高血压接受了剖宫产手术[34]。大多数 Takayasu 动脉炎孕妇能够自然阴道分娩，未发生任何不良事件。临床实践中，可以考虑应用助产钳或真空吸引分娩，加快第二产程阶段，预防血管相关并发症发生[9]。Takayasu 动脉炎孕妇妊娠期间有严重高血压、主动脉夹层或严重主动脉反流的风险，要积极预防并发症。

5. 展望

虽然，临床有胎儿不良结局的报道，但 Takayasu 动脉炎孕妇总体预后良好。通过在怀孕前缓解疾病活动和在怀孕期间严格控制血压，可以显著性改善临床结局。Takayasu 动脉炎病情在妊娠期间比较稳定，但仍然需要对其进行严格监测。虽然妊娠前进行血管再通对于重要器官血管严重狭窄可能有好处，但相关的临床证据有限，需要在未来进行高质量临床研究。总之，在产前保健计划框架内对 Takayasu 动脉炎妊娠进行适当管理并提供多学科方法对于取得成功的结果至关重要。

作者贡献：刘颖宏进行文章构思与设计，文献查询，文章撰写；杨晓娟负责文章的审校，对文章整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突

参考文献：

[1] ESATOGLU S N, HATEMI G. Takayasu arteritis[J]. Curr Opin Rheumatol. 2022;34(1):18-24. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000852.

[2] GAO Q, WU Z Y, YU J G, et al. Single-Cell RNA Sequencing Revealed CD14+ Monocytes Increased in Patients With Takayasu's Arteritis Requiring Surgical Management[J]. Front Cell Dev Biol. 2021;9:761300. DOI: 10.3389/fcell.2021.761300.

[3] COMARMOND C, SAADOUN D, NIZARD J, et al. Pregnancy issues in Takayasu arteritis[J]. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(5):911-914. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.001.

[4] BHARUTHRAM N, TIKLY M. Pregnancy and Takayasu arteritis: case-based review[J]. Rheumatol Int. 2020;40(5):799-809. DOI: 10.1007/s00296-019-04499-y.

[5] ABISROR N, MEKINIAN A, HACHULLA E, et al. Analysis of risk factors for complications and adverse obstetrical outcomes in women with Takayasu arteritis: a French retrospective study and literature review[J]. Clin Rheumatol. 2020;39(9):2707-2713. DOI: 10.1007/s10067-020-05024-4.

[6] KESER G, AKSU K, DIRESKENELI H. Takayasu arteritis: an update[J]. Turk J Med Sci. 2018;48(4):681-697. DOI: 10.3906/sag-1804-136.

[7] 樊勇，郝燕捷，张卓莉.大动脉炎患者妊娠结局与管理.中华风湿病学杂志，2017，21(4):281-283.

[8] Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, et al. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review[J]. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53(1):78-86.

[9] 孙杰,曾鸿,王永清,赵扬玉.合并大动脉炎产妇行剖宫产术的围术期管理[J].北京大学学报(医学版),2016,48(04):743-746. DOI：10.3969/j.issn.1671-167X.2016.04.035.
[10] TANACAN A, UNAL C, YUCESOY H M, et al. Management and evaluation of pregnant women with Takayasu arteritis[J]. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(1):79-88. DOI: 10.1007/s00404-018-4927-x.
[11] SILVA N L D, WITHANA M, WEERATUNGA P, et al. Evolution into Takayasu arteritis in a patient presenting with acute pulmonary oedema due to severe aortic regurgitation; a case report[J]. BMC Rheumatol. 2018;2:20. DOI: 10.1186/s41927-018-0028-5.
[12] CCA B, DSA B, JN C, et al. Pregnancy issues in Takayasu arteritis[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2020, 50(5):911-914. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.001.
[13]GUDBRANDSSON, BIRGIR, WALLENIUS, et al.Takayasu Arteritis and Pregnancy: A Population-Based Study on Outcomes and Mother/Child-Related Concerns. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Sep;69(9):1384-1390. DOI: 10.1002/acr.23146.
[14] GONENLI M G, KAYMAZ TAHRA S, et al. Pregnancy in Takayasu's arteritis has a high risk of hypertension-related fetomaternal complications: A retrospective study of a Turkish cohort[J]. Int J Rheum Dis. 2021 . DOI: 10.1111/1756-185X.14247.
[15] DAI Y, ZHONG Y, JIAN B, et al. Bridging Therapy for Acute Stroke as the Initial Manifestation of Takayasu Arteritis: A Case Report and Review of Literature[J]. Front Immunol. 2021;12:630619. DOI: 10.3389/fimmu.2021.630619.
[16] YANG A, NAYEEMUDDIN M, PRASADa B. Takayasu's arteritis and primary antiphospholipid syndrome presenting as hypertensive urgency[J]. BMJ Case Rep. 2016;2016:bcr2015211752. DOI: 10.1136/bcr-2015-211752.
[17] PADIYAR S, MANIKUPPAM P, KABEERDOSS J, et al. Update on pregnancy in Takayasu arteritis-A narrative review. Int J Rheum Dis. 2021 Jun;24(6):758-765. DOI: 10.1111/1756-185X.14109.
[18] COMARMOND C, MIRAULTi T, BIARD L, et al. Takayasu Arteritis and Pregnancy[J]. Arthritis Rheumatol. 2015;67(12):3262-3269. DOI: 10.1002/art.39335.
[19] GUPTA L, MISRA D P, AHMED S, et al. Poor obstetric outcomes in Indian women with Takayasu arteritis[J]. Adv Rheumatol. 2020;60(1):17. DOI: 10.1186/s42358-020-0120-6.
[20] DASARI P, GUMMADI H S. Pregnancy outcome in Takayasu arteritis[J]. BMJ Case Rep. 2021;14(5):e238014. DOI: 10.1136/bcr-2020-238014.
[21] 高伟娜，刘冲，郭书忍,等. 妊娠合并大动脉炎对母儿结局的影响. 中华妇产科杂志，2022，57(02):91-100. DOI：10.3760/cma.j.cn112141-20210707-00364.
[22] ROSS C, DSOUZA R, Pagnoux C. Pregnancy Outcomes in Systemic Vasculitides[J]. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(10):63. DOI: 10.1007/s11926-020-00940-5.
[23] DAVID L S, BECK M M, KUMAR M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with Takayasu’s arteritis: single centre experience over five years[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2020 Mar 6;21(1):15-23. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0115.
[24] FLINT J, PANCHAL S, HURRELL A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. Rheumatology (Oxford). 2016;55(9):1693-1697. DOI: 10.1093/rheumatology/kev404.
[25] SAMMARITANO L R, BERMAS B L, CHAKRAVARTYh E E, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases[J]. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):529-556. DOI: 10.1002/art.41191.
[26] SINGHAL S, MEENA J, KUMAR S, et al. Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnancy in Women With Autoimmune Disorder[J]. Cureus. 2021;13(6):e16024. DOI: 10.7759/cureus.16024.
[27] PYO J Y, SONG J J, PARK Y B, et al. Pregnancy Morbidities in Korean Patients with Takayasu Arteritis: A Monocentric Pilot Study[J]. Yonsei Med J. 2020;61(11):970-975. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.11.970.
[28] 李治琴，郑朝晖，庞琳烜,等. 大动脉炎妊娠风险研究分析. 中华风湿病学杂志，2018，22(3):186-190.

DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2018.03.009.

[29] DALKILIC E, COSKUNo B N, YAGIZ B, et al. A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis under tocilizumab treatment: A longitudinal case study[J]. Int J Rheum Dis. 2019;22(10):1941-1944. DOI: 10.1111/1756-185X.13687.

[30] ATAS N, VARAN Ö, BABAOGLU H, et al. Certolizumab Pegol Treatment in Three Patients With Takayasu Arteritis[J]. Arch Rheumatol. 2019;34(3):357-362. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7177.

[31] MISRA D P, RATHORE U, PATRO P, et al. Patient-Reported Outcome Measures in Takayasu Arteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Rheumatol Ther. 2021;8(3):1073-1093. DOI: 10.1007/s40744-021-00355-3.

[32] 崔佳文，康心怡，单阎星,等. 妊娠合并大动脉炎一例. 中华妇产科杂志，2020，55(08):560-561. DOI：10.3760/cma.j.cn112141-20200430-00370.

[33] SINGH S, GUPTA N, SREENIVASULU P, et al. Anesthetic management of Ehlers-Danlos syndrome patient with Takayasu arteritis for capsulorrhaphy of the temporomandibular joint[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2021;37(1):136-137. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_301_19.

[34] KASSA M W, BENTI T M, BEDADA A G. Successful spinal anaesthesia for caesarean section in an African patient with Takayasu's arteritis[J]. Pan Afr Med J. 2018;30:281. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.281.16182.